MONOGRAPHIE

THYROID®

Extrait Thyroïdien Lyophilisé

Comprimés de 30, 60 et 125 mg

Traitement de l'hypothyroïdie



8250 Décarie Blvd, suite 110
Montréal, QC
Canada, H4P 2P5

Date de préparation:
17 Mai, 2000

Date de Révision:
15 Août, 2012

MONOGRAPHIE

THYROID®

Extrait Thyroïdien Lyophilisé

Comprimés de 30, 60 et 125 mg

CLASSIFICATION THERAPEUTIQUE

Traitement de l'hypothyroïdie

PHARMACOLOGIE

L'effet pharmacologique principal des hormones thyroïdiennes exogènes est d'augmenter le métabolisme des tissus de l'organisme.

La thyroïde normale contient environ 200 µg de thyroxine (T4)/g et 15 µg de triiodothyronine (T3)/g. Le rapport de ces hormones dans la circulation sanguine est différent du rapport T4/T3 dans la thyroïde, car près de 80 % de la T3 dans le sang périphérique provient de la monodésiodation de l'anneau externe de la T4. Également, la monodésiodation périphérique de la T4 en position 5 (anneau interne) entraîne la formation de la triiodothyronine inverse, non calorigène. Ces phénomènes semblent justifier l'emploi de la thyroxine comme traitement de premier recours chez le patient hypothyroïdien et ils semblent s'opposer à l'hormonothérapie d'association qui, tout en normalisant les taux de T4, pourrait entraîner des concentrations de T3 au-delà du seuil thyréotoxique.

La concentration de T3 est faible chez le foetus et le nouveau-né, chez le sujet âgé, dans les cas de carence calorique chronique, de cirrhose, d'insuffisance rénale, de stress physiologique post-chirurgical, de même que dans certaines maladies chroniques regroupées sous le nom de «syndrome de basse T3».

Pharmacocinétique: Chez l'animal, la T4 n'est que partiellement absorbée dans le tube digestif. Le degré d'absorption dépend de l'excipient utilisé dans la préparation, ainsi que du contenu intestinal et de la flore intestinale normale, y compris les protéines plasmatiques et les constituants alimentaires solubles qui peuvent tous se lier à l'extrait thyroïdien et empêcher sa diffusion. Seulement 41 % de l'extrait thyroïdien est absorbé lorsqu'il est administré sous forme de capsule de gélatine, alors que l'absorption est de 74 % lorsque l'albumine est utilisée comme excipient.
Tout dépendant d'autres facteurs, l'absorption de la dose administrée varie de 48 à 79 %.
Le jeûne augmente l'absorption. Les syndromes de malabsorption, ainsi que certains aliments ou médicaments (lait de soya pour bébés, résines échangeuses d'ions telles que la cholestyramine), entraînent une élimination fécale excessive de l'extrait thyroïdien. La quasi-totalité de la T3 est absorbée (95 % en 4 heures). L'absorption des préparations d'hormones naturelles est semblable à celle des hormones synthétiques.

Plus de 99 % des hormones circulantes sont liées aux protéines sériques, notamment à la globuline fixant la thyroxine (TBG), à la préalbumine fixant la thyroxine (TBPA) et à l'albumine; leur capacité de fixation et leurs affinités varient selon les hormones.
L'affinité supérieure de la TBG et de la TBPA pour la T4, par rapport à la T3, explique en partie les taux plus élevés et la demi-vie plus longue de la T4 dans le sérum. La T3 et la T4 liées aux protéines sériques restent en corrélation inverse avec une faible concentration d'hormones libres, lesquelles sont les seules actives.

La T4 subit une désiodation dans un certain nombre d'organes, y compris le foie et les reins. On trouve l'hormone conjuguée sous forme de glycuroconjugué ou de sulfoconjugué dans la bile, ainsi que dans l'intestin où elle peut être soumise à la circulation entérohépatique. Près de 85 % de la T4 libérée quotidiennement est désiodée.

INDICATIONS

Traitement substitutif spécifique de l'insuffisance thyroïdienne partielle ou totale.

CONTRE-INDICATIONS

En général, les préparations substitutives d'hormones thyroïdiennes sont contre-indiquées dans les cas d'insuffisance corticosurrénale diagnostiquée, mais non stabilisée, de thyréotoxicose non traitée et d'hypersensibilité apparente aux constituants actifs ou inertes qui entrent dans leur composition.

Cependant, la littérature médicale ne fait pas état d'allergies ni de réactions idiosyncrasiques avérées aux hormones thyroïdiennes.

MISES EN GARDE

Les préparations thyroïdiennes, administrées seules ou associées à d'autres substances thérapeutiques, sont parfois utilisées pour le traitement de l'obésité. Dans les états d'euthyroïdie, les doses correspondant aux besoins hormonaux quotidiens sont inefficaces pour ce qui est de la perte de poids. De plus fortes doses peuvent entraîner des effets toxiques graves, voire menacer le pronostic vital, surtout lorsqu'elles sont administrées en association avec des amines sympathomimétiques, p. ex., celles qui ont des effets anorexigènes.

Le recours aux hormones thyroïdiennes, administrées seules ou associées à d'autres médicaments, n'est ni justifié ni efficace pour le traitement de l'obésité. Il n'est pas plus justifiable pour le traitement de la stérilité masculine ou féminine, à moins que celle-ci ne s'accompagne d'hypothyroïdie.

PRECAUTIONS

Généralités: L'administration d'hormones thyroïdiennes impose la plus grande prudence dans un certain nombre de cas où l'on soupçonne une atteinte du système cardiovasculaire, et surtout des artères coronaires (p. ex., l'angine de poitrine, l'hypertension et d'autres troubles cardiovasculaires), de même que chez les personnes âgées, qui sont plus susceptibles d'être atteintes d'une maladie cardiovasculaire latente. Dans ces cas, le traitement doit être amorcé à une faible dose, soit 25 à 50 µg de thyroxine (T4) ou son équivalent isocalorique (16 à 32 mg, ou 0,25 à 0,5 grain d'extrait thyroïdien lyophilisé). Lorsque l'euthyroïdie ne peut être atteinte qu'aux dépens d'une aggravation de la maladie cardiovasculaire existante, il faut réduire la dose d'hormones thyroïdiennes. L'hormonothérapie substitutive thyroïdienne aggrave les symptômes de diabète sucré, de diabète insipide et d'insuffisance corticosurrénale. Les diverses mesures thérapeutiques visant à stabiliser ces maladies endocriniennes concomitantes doivent être adaptées à chaque cas. Le traitement du coma myxoedémateux nécessite l'administration concomitante de glucocorticostéroïdes (voir Posologie).

L'hypothyroïdie diminue, de même que l'hyperthyroïdie augmente, la sensibilité du patient aux anticoagulants oraux. Il faut évaluer le temps de prothrombine à intervalles fréquents chez les patients sous hormones thyroïdiennes qui reçoivent des anticoagulants oraux, afin d'adapter au

besoin la posologie de ces derniers. Chez le nourrisson, des doses excessives d'hormones thyroïdiennes peuvent provoquer une craniosténose.

INFORMATION POUR LE PATIENT

Les patients sous hormones thyroïdiennes, ainsi que les parents des enfants qui en reçoivent, doivent être informés que:

1. L'hormonothérapie substitutive thyroïdienne est essentiellement un traitement à vie, sauf dans les cas d'hypothyroïdie passagère, habituellement associés à une thyroïdite, ou encore s'il s'agit d'un traitement d'essai.
2. Au cours du traitement, le patient ou ses parents devront signaler immédiatement tout signe ou symptôme de toxicité thyroïdienne, tels une douleur thoracique, un pouls rapide, des palpitations, une transpiration profuse, une intolérance à la chaleur, de la nervosité ou toute autre réaction inhabituelle.
3. Dans les cas de diabète sucré, la mise en route de l'hormonothérapie substitutive thyroïdienne peut nécessiter une adaptation de la dose quotidienne des antidiabétiques administrés en concomitance. Par ailleurs, l'arrêt du traitement peut nécessiter une diminution de la dose d'insuline ou de l'hypoglycémiant oral afin d'éviter l'hypoglycémie. La surveillance constante de la glycémie est essentielle chez ces patients.
4. Au cours d'un traitement concomitant par un anticoagulant oral, il faut déterminer fréquemment le temps de prothrombine afin de modifier, au besoin, la dose d'anticoagulant oral.
5. Une chute partielle des cheveux peut se produire chez l'enfant au cours des premiers mois du traitement. En général, cet effet est passager et la pousse des cheveux redevient normale.

Épreuves de laboratoire: L'administration d'une préparation thyroïdienne exige des dosages d'hormones thyroïdiennes à intervalles réguliers, ainsi que des examens cliniques complets. Le dosage de la TSH peut servir à évaluer l'efficacité d'une préparation thyroïdienne, mais il faut garder à l'esprit que la stimulation de l'hypophyse en réponse à la rétroaction négative des hormones thyroïdiennes est pratiquement nulle chez le nourrisson. Le dosage sérique de la T4 permet d'évaluer l'efficacité de toutes les préparations thyroïdiennes, sauf la T3. Lorsque le taux sérique total de la T4 est faible et celui de la TSH est normal, un dosage spécifique de la forme non liée (libre) de la T4 est justifié. Les concentrations sanguines d'iode organique ou inorganique n'influent pas sur les mesures précises de la T4 et de la T3 obtenues par la méthode de fixation protéinique compétitive ou par radioimmunodosage. Ces épreuves ont essentiellement remplacé des méthodes plus anciennes,

comme le dosage de BPI (iode protéique), de BEI (iode extractible au butanol), ainsi que de T4 par chromatographie.

Interactions médicamenteuses:

Anticoagulants oraux: Les hormones thyroïdiennes semblent augmenter le catabolisme des facteurs de coagulation dépendant de la vitamine K. La biosynthèse accrue des facteurs de coagulation en réaction à l'hormonothérapie substitutive thyroïdienne est freinée par les anticoagulants oraux. Par conséquent, il faut surveiller de près les patients stabilisés sous anticoagulants oraux au cours de la phase initiale du traitement. Chez l'hypothyroïdien avéré, il sera probablement nécessaire de réduire la dose d'anticoagulant. Il ne semble pas nécessaire de prendre des précautions particulières pour démarrer un traitement aux anticoagulants par voie orale chez un patient dont l'hypothyroïdie est déjà stabilisée par une hormonothérapie substitutive.

Insuline ou hypoglycémiants oraux: La mise en route de l'hormonothérapie substitutive thyroïdienne peut accroître les besoins en insuline ou en hypoglycémiants oraux. Cet effet demeure mal compris et dépend de plusieurs facteurs tels que la préparation thyroïdienne et la posologie administrées, ainsi que du bilan endocrinien du patient. Au début du traitement, il faut surveiller de près les patients recevant de l'insuline ou des hypoglycémiants oraux.

Cholestyramine: La cholestyramine se lie à la T4 et à la T3 dans l'intestin, de sorte qu'elle en diminue l'absorption. Selon des études in vitro, la T4 et la T3 liées à la cholestyramine ne sont pas libérées facilement. Par conséquent, il faut décaler de 4 à 5 heures l'administration de cholestyramine ou de résines semblables, p. ex., le colestipol, et celle de la préparation thyroïdienne.

Estrogènes et contraceptifs oraux à base d'estrogènes: En général, les estrogènes augmentent le taux sérique de TBG. Au cours d'une hormonothérapie thyroïdienne visant à suppléer une suppression totale de la fonction thyroïdienne (athyroïdie), l'administration d'estrogènes peut augmenter le besoin d'hormones thyroïdiennes en diminuant le taux de T4 libre. Cependant, en présence d'une sécrétion thyroïdienne suffisante, la diminution du taux de T4 libre sera compensée par une libération accrue de T4 par la thyroïde. Par conséquent, en l'absence de sécrétions thyroïdiennes, l'hormonothérapie substitutive estrogénique ou la prise d'un contraceptif oral à base d'estrogènes peut nécessiter une augmentation de la dose de la préparation thyroïdienne.

Altération des épreuves de laboratoire: Les substances ou les médicaments suivants sont susceptibles de modifier les résultats des épreuves de laboratoire au cours du traitement: androgènes,

corticostéroïdes, estrogènes ou contraceptifs oraux qui en contiennent, préparations iodées et toutes les présentations contenant des salicylés.

Il faut tenir compte des modifications de la concentration de TBG qui peuvent influer sur les taux de T4 et de T3, en déterminant le taux d'hormones non liées (libres). Les concentrations de TBG augmentent durant la grossesse, au cours d'une hormonothérapie de substitution estrogénique ou de la prise d'un contraceptif oral contenant des estrogènes, ou encore par suite d'une hépatite infectieuse. Une diminution des concentrations de TBG est observée dans les cas de néphrose et d'acromégalie, et à la suite de l'administration d'androgènes ou de corticostéroïdes. Des cas d'hyperglobulinémie ou d'hypoglobulinémie familiale pour la TBG ont été décrits. La fréquence de déficit en TBG est de 1 pour 9000. L'administration concomitante de salicylés bloque la liaison de la T4 à la TBPA.

L'ingestion d'aliments ou de médicaments iodés fausse les résultats de toutes les épreuves in vivo à l'iode radioactif, signalant un taux moindre de fixation—qui ne correspond pas nécessairement à une baisse de la biosynthèse hormonale.

L'hypothyroïdie, mise en évidence par la persistance des signes cliniques et des résultats anormaux aux épreuves de laboratoire, peut subsister malgré l'hormonothérapie administrée aux doses adéquates. Ce peut être là le signe d'un manque d'observance thérapeutique de la part du patient, d'une faible absorption ou d'une élimination fécale excessive de la dose administrée, ou encore d'une perte d'activité de la préparation. Les cas de résistance intracellulaire aux hormones thyroïdiennes ne sont que très rares.

Cancérogenèse, mutagenèse et troubles de la reproduction: Aucune étude à long terme n'a été effectuée chez l'animal afin d'évaluer le pouvoir cancérigène, le pouvoir mutagène et les effets sur la reproduction du mâle et de la femelle. Les comptes rendus faisant état d'une association apparente entre l'hormonothérapie substitutive thyroïdienne prolongée et le cancer du sein n'ont pas été confirmés, et ne justifient pas l'arrêt du traitement chez les patientes pour qui l'hormonothérapie thyroïdienne est clairement indiquée.

Grossesse: Les hormones thyroïdiennes ne traversent pas facilement la barrière placentaire. L'expérience clinique à ce jour n'a pas révélé d'effets indésirables chez le foetus dont la mère reçoit une préparation thyroïdienne. Par conséquent, il faut poursuivre l'hormonothérapie thyroïdienne substitutive durant la grossesse chez la femme en hypothyroïdie. Toutefois, les médecins ne doivent pas oublier que la grossesse augmente les concentrations de TBG (voir Interactions médicamenteuses, et Altération des épreuves de laboratoire).

Allaitement: De petites quantités d'hormones thyroïdiennes passent dans le lait maternel. Bien que

l'hormonothérapie thyroïdienne substitutive ne soit pas associée à des effets indésirables graves ni ne possède, à notre connaissance, de pouvoir cancérigène, elle doit être administrée avec prudence aux femmes qui allaitent.

Pédiatrie: La mère fournit peu, voire pas du tout, d'hormones thyroïdiennes au foetus. La fréquence d'hypothyroïdie congénitale est passablement élevée (1 cas pour 4000 naissances), et les faibles concentrations hormonales qui traversent le placenta n'ont pas d'effets salutaires chez le foetus hypothyroïdien. Les dosages systématiques de la T4 ou de la TSH dans le sérum des nouveau-nés sont fortement recommandés en raison des conséquences graves de l'insuffisance thyroïdienne non décelée sur la croissance et le développement de l'enfant. Le traitement doit être amorcé aussitôt que le diagnostic est établi et être maintenu à vie, sauf dans les cas d'hypothyroïdie passagère. Dans ces cas, le traitement peut être interrompu pendant 2 à 8 semaines, après l'âge de 3 ans, pour permettre de réévaluer le patient. L'arrêt du traitement est justifié chez un patient dont la concentration de TSH est demeurée normale durant ces 2 à 8 semaines.

EFFETS INDÉSIRABLES

Sauf dans les rares cas où se manifeste une intolérance—peut-être causée par une réaction d'hypersensibilité aux protéines animales présentes dans l'extrait thyroïdien brut—les effets indésirables associés aux doses thérapeutiques n'apparaissent qu'occasionnellement.

Neurologiques: nervosité, tremblements, céphalées, insomnie.
Cardiovasculaires: palpitations, tachycardie, arythmies, angine de poitrine.
Gastro-intestinaux: diarrhée, crampes abdominales.
Autres: sudation, thermophobie, fièvre, perte de poids.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Pour le traitement d'une surdose, l'APhC vous conseille de contacter votre Centre antipoison régional. Pour la liste des Centres antipoison du Canada, voir la section Répertoire du CPS.

Symptômes : Les signes et les symptômes du surdosage d'hormones thyroïdiennes entraînent un état hypermétabolique imitant en tous points un hypermétabolisme d'origine endogène. Cet état peut être provoqué intentionnellement par le patient.

Traitement : La présence de signes ou de symptômes de surdosage commande une réduction de la

posologie ou l'arrêt temporaire du traitement. Celui-ci peut ensuite être repris à plus faible dose. Chez les personnes par ailleurs en bonne santé, le fonctionnement normal de l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien est rétabli en 6 à 8 semaines après l'arrêt du traitement.

Le traitement immédiat d'un surdosage massif vise à diminuer l'absorption gastro-intestinale de la préparation thyroïdienne et à en neutraliser les effets sur les systèmes nerveux central et périphérique, notamment l'hyperactivité du système nerveux sympathique. Le vomissement provoqué est utile dans la mesure où il est encore possible de freiner raisonnablement l'absorption gastro-intestinale, et ce après avoir éliminé les contre-indications telles que le coma, les convulsions ou la perte du réflexe nauséeux. Le traitement vise à soulager les symptômes et à maintenir les fonctions vitales. Administrer de l'oxygène et maintenir la ventilation, au besoin.

L'apparition d'une insuffisance cardiaque peut justifier le recours aux glucosides cardiotoniques. Prendre les mesures nécessaires pour maîtriser la fièvre, l'hypoglycémie ou la perte liquidienne, le cas échéant. Il y aurait avantage à administrer un agent antiadrénergique, p. ex., le propranolol, dans les cas d'hyperactivité du système nerveux sympathique. Il est possible d'administrer le propranolol en perfusion i.v., à raison de 1 à 3 mg sur une période de 10 minutes, ou par voie orale à raison d'une dose initiale de 80 à 160 mg/jour, s'il n'existe aucune contre-indication à son emploi.

Comme autres mesures de soutien, il est possible de recourir à la cholestyramine pour freiner l'absorption de la T4, et aux glucocorticostéroïdes pour bloquer partiellement la biotransformation de T4 en T3.

POSOLOGIE

La posologie d'une préparation substitutive d'hormones thyroïdiennes dépend de l'indication et doit toujours être adaptée à la réponse clinique et aux résultats des épreuves de laboratoire. La réponse au traitement varie considérablement d'un patient à l'autre. En général, l'effet thérapeutique maximal des hormones thyroïdiennes est obtenu à la suite de l'administration d'une dose quotidienne pendant 4 à 6 semaines.

Dans les cas de myxoedème, la dose de départ habituelle est de 30 à 180 mg/jour, et dans les autres cas d'hypothyroïdie, de 60 à 300 mg/jour. La dose d'entretien habituelle est de 30 à 125 mg/jour.

À noter: En général, 60 mg d'extrait thyroïdien lyophilisé équivalent à 60 mg de thyroglobuline, à 0,1 mg de lévothyroxine sodique (T4) et à 25 µg de liothyronine sodique (T3).

Pédiatrie: La posologie chez l'enfant doit être conforme au schéma présenté dans le Tableau 1. Chez le nourrisson atteint d'hypothyroïdie congénitale, il faut commencer à administrer la dose complète le plus tôt possible après que le diagnostic a été établi.

Tableau 1: Hormone thyroïdienne

Posologie recommandée en usage pédiatrique dans les cas d'hypothyroïdie congénitale

	Tétraiodothyronine (T4 lévothyroxine sodique)	
Âge	**Dose/jour**	**Dose quotidienne/kg de poids corporel**
0 à 6 mois	25-50 µg	8-10 µg
>6 mois à 12 mois	50-75 µg	6-8 µg
1 à 5 ans	75-100 µg	5-6 µg
6 à 12 ans	100-150 µg	4-5 µg
plus 12 ans	plus de 150 µg	2-3 µg

Mode d'emploi: Le Tableau 2 énumère les équivalents approximatifs d'autres préparations thyroïdiennes, lorsqu'elles visent à remplacer l'extrait thyroïdien lyophilisé, la T4 (lévothyroxine sodique) ou la T3 (liothyronine sodique).

Tableau 2: Hormone thyroïdienne

Tableau de conversion

Dose de Thyroglobulin (grains)	Equivalents en mg	Dose d'extrait thyroïdien lyophilisé (grains)	Dose de T4 (lévo thyroxine) mg	Dose de T3 (liothy ronine) µg
0.5	32	0.5	0.05	12.5
1	65	1	0.1	25
2	130	2	0.2	50
3	200	3	0.3	75
4	260	4	0.4	100
5	325	5	0.5	125

PRÉSENTATION

Un comprimé de couleur blanc cassé à ambrée claire, portant l'inscription "ECI 30", "ECI 60" ou "ECI 125" en relief sur un côté. Contient 30 mg, 60mg ou 125mg d'extrait thyroïdien lyophilisé dérivé des glandes thyroïdes porcines. Ingrédients non médicinaux: amidon de maïs, stéarate de magnésium, sucre et talc. Énergie: 1.2 kJ (0.28 kcal)/30 mg comprimé; 1.1 kJ (0.26 kcal)/60 mg comprimé; 2.2 kJ (0.52 kcal)/125 mg comprimé. Sans gluten, parabène, sodium, sulfite ni tartrazine. Flacons de 100 ou 500.

Garder à la température ambiante 15 à 30°C